

Vorstand

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

A Allaemeines

Proposal für LIFE-Projektvereinbarungen

Version 1.3 vom 17.06.2013

⊠ ja

ja

ja

A. Aligerileilles	
Neuantrag:	
Es wird eine Projektverlängerung beantragt	Ċ:

Es wird eine Projekterweiterung beantragt:

nein ⊠ nein

⊠ nein

Liegt eine frühere Projektvereinbarung zu einem ähnlichen Thema vor? ⊠ Ja Nein

Eingangsdatum:	:	

1. verantwortlicher Antragsteller weiterer Ans

Name, Vorname: Surup, Hans Christian Institut, Organisation: Universität Leipzig

Medizinische Fakultät

Anschrift: Dresdner Strasse 72, 04317 Leipzig

Tel.-Nr.: 0172 1740257

E-Mail: hsurup@outlook.de

weiterer Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Kiess, Wieland Klinik und Poliklinik für Kinder- und

Jugendmedizin Liebigstraße 20a

wieland.kiess@medizin.uni-

leipzig.de

2. Projekttitel

- Kurztitel: Pädiatrische Schilddrüsenhormonreferenzwerte und Bezüge

zu psychischen Auffälligkeiten, anthropometrischen Merkmalen und der

Soziodemographie

- Langtitel: Pädiatrische alters- und geschlechtsspezifische TSH-, fT3-, fT4- sowie

Schilddrüsenantikörperreferenzwerte und Bezüge zu psychischen Auffälligkeiten, soziodemographischen Merkmalen und dem BMI

3. Projekttyp

Organisatorische Auswertungen (zur Vorbereitung von Publikationen) ⊠Regelverfahren



4. Verbindung zu anderen Projekten

⊠NEIN; JA, welche Nr.:

nicht bekannt

5. Wissenschaftlicher Hintergrund und Vorarbeiten

(Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten)

Die Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin) werden in den Epithelzellen der Schildddrüsenfollikel gebildet. Sie unterliegen dem Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen- Achse, vermittelt über TRH (Thyreoliberin) aus dem Hypothalamus und TSH (Thyreotropin) aus der Adenohypophyse. Die Schilddrüsenhormone steuern Wachstum und Entwicklung von Zellen, die Stoffwechselaktivität und den Wärmehaushalt (1).

Zahlreiche Untersuchungen stellten den Zusammenhang zwischen TSH, Schilddrüsenhormonkonzentration und dem Gewicht von Kindern und Jugendlichen fest. Reinher et al. zeigten, dass die Schilddrüsenparameter TSH, T3 und T4, verglichen mit einer Gruppe Normalgewichtiger, bei übergewichtigen Kindern signifikant höher lagen. Zusätzlich kam die Studie zu dem Ergebnis, dass jene Kinder, welche erfolgreich ihr Gewicht reduzieren konnten, anschließend wieder verringerte T3- und T4- Werte aufwiesen, die Veränderung also reversibel war (2). Mädchen, die unter Magersucht litten, zeigten hingegen erniedrigte TSH- und fT3 Werte. Nach einer kontrollierten Gewichtszunahme kam es zu einer Erhöhung der Werte (3). Kratzsch et al. stellten bei einer Betrachtung nicht adipöser Kinder und Jugendlicher eine Korrelation zwischen BMI und T3 sowie eine inverse Korrelation zwischen BMI und fT4 fest (20). Ein weiterer Zusammenhang zeigt sich bei der Korrelation zwischen BMI und Thyreoperoxidase- Antikörper (4).

"Mit dem Begriff der sozialen Ungleichheit werden an bestimmte gesellschaftliche Positionen geknüpfte Vor- und Nachteile bezeichnet, die sich an der Verfügung über knappe und allgemein hoch bewertete Güter wie Einkommen, Vermögen, Macht, Sozialprestige oder Wissen festmachen." (5). Diese soziale Ungleichheit hat auch in Deutschland große Bedeutung, wo zuletzt 2,5 Millionen Kinder und Jugendliche in Deutschland einem Armutsrisiko ausgesetzt sind, also in Haushalten leben, welche weniger als 60% des mittleren gesellschaftlichen Einkommens zur Verfügung haben (6). Der enge Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Faktoren und gesundheitlicher Situation wurde in den letzten 20 bis 30 Jahren breit in Deutschland und anderen Industrieländern publiziert (7). So treiben Kinder aus sozial benachteiligten Familien weniger Sport, neigen zu psychischen Auffälligkeiten, ernähren sich eher ungesund und sind zu einem größeren Anteil übergewichtig oder gar adipös. Die Chance auf einen sehr guten Gesundheitszustand ist bei Familien aus der sozial höchsten Schicht im Verhältnis zur niedrigsten um den Faktor 2 erhöht (6, 8). Weniger untersucht sind jedoch Exposition bestimmter sozioökonomischer Faktoren und deren Auswirkung auf das endokrine System. Bann et al. stellten einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status und abweichender Hormonkonzentrationen her. Frauen tendierten zu höheren, Männer zu meist niedrigeren Testosteronwerten, verglichen mit Studienteilnehmer aus günstigeren sozioökonomischen Verhältnissen. Der Cortisolspiegel lag geschlechtsübergreifend höher bei Studienteilnehmern aus sozial-schwachen Schichten (9). Die Datenlage zu ähnlichen Untersuchungen unter dem Gesichtspunkt der Schilddrüsenhormone ist unzureichend.

Eine wichtige Informationsgrundlage für pädiatrische Referenzbereiche der Schilddrüsenhormone ist die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in

Deutschland (KiGGS). Die KIGGS- Studie zeigt, dass die Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen alter- und geschlechtsspezifischen Zusammenhängen unterliegen, wobei letztere besonders während der Pubertät ausgeprägt sind (10). Eine Erhebung von Kratzsch et al. konnte ebenfalls einen starken altersabhängigen Einfluss auf die Schilddrüsenhormonkonzentration feststellen, während sie dem Geschlecht eine untergeordnete Rolle beimaß (11). Neben Alter und Geschlecht soll auch ein Zusammenhang der Schilddrüsenhormone mit dem Eintreten der Pubertätsstadien nach Tanner geprüft werden. Kaloumenou et al. stellten bei pubertären Mädchen geringere TSH, T4 und T3 Werte als bei präpubertären Probandinnen fest. Bei pubertären Jungen waren lediglich die T3 Werte verringert (13). Elmlinger et al. konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen Pubertätsphase und Schilddrüsenhormonkonzentration bei Kindern und Jugendlichen feststellen (14). Wilken et al. publizierten, dass eine höhere präpubertäre fT4 und T4 Konzentration mit einem früheren Einsetzen der Pubarche jedoch nicht der Thelarche bei Mädchen verbunden ist (15).

Zusammenhänge zwischen den Gehalten der Schilddrüsenhormone und Verhaltensauffälligkeiten und -stärken soll durch den Strengths and Difficulties Questionnaire geprüft werden. Der Fragebogen setzt sich aus 5 Unterskalen mit jeweils 5 Items zusammen: Emotionale Probleme, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen, Hyperaktivität/ Aufmerksamkeitsprobleme und Prosoziales Verhalten. Den Antwortmöglichkeiten (nicht zutreffend =0, teilweise zutreffend =1, eindeutig zutreffend=2) werden Punktwerte zugerechnet (16). Folgend kann man, nach Ermittlung der Gesamtpunktwerte der einzelnen Unterskalen, die Kinder den Risikoklassen für die Entwicklung von einzelnen Verhaltensauffälligkeiten zuordnen. Anschließend soll die Frage beantwortet werden, ob es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Risikoklassen und erhöhten oder verringerten Schilddrüsenhormonwerte einhergehen. Ob dabei alle Subskalen mit einbezogen werden und nach welchem Muster die spätere Klassifikation erfolgt, soll später entschieden werden (17) (18).

- Projektbezogene Publikationsliste als Anlage

6. Wissenschaftliche Fragestellung / Studiendesign und Analyseplan (Forschungshypothese, spezifische Ziele)

Meine wissenschaftliche Arbeit wird sich mit der Prüfung von Zusammenhängen zwischen sozioökonomischen Faktoren, Verhaltensauffälligkeiten, BMI, Pubertätsstadien und der Schilddrüse beschäftigen, um die folgenden wissenschaftlichen Fragestellungen zu beantworten. Ein weiterer Aspekt soll die Erstellung eines Referenzbereichs für die Plasmakonzentration der Schilddrüsenhormonwerte, des TSH- Wert und der Thyreoperoxidase- Ak bei den Kindern und Jugendlichen der LIFE Child- Studie sein, die Differenzierung soll dabei nach Alter und Geschlecht erfolgen. Probanden mit Erkrankungen des endokrinen Systems und nicht endokrinen Krankheiten mit Auswirkungen auf die Schilddrüse sollen ausgeschlossen werden. Probanden, welche Medikamente wie L-Thyroxin, Kaliumiodid, Thiamazol oder lodid einnehmen, sollten auf Grund deren Einfluss auf die Schilddrüse ebenfalls ausgeschlossen werden.

Hypothesen

- Übergewichtige Kinder zeigen abweichende TSH- und Schilddrüsenhormonwerte von normalgewichtigen Kindern.
- Kinder aus Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Schilddrüsenhormon- und TSH- Werte von Kindern aus Familien mit hohem sozioökonomischen Status.
- Die TSH- und Schilddrüsenhormonkonzentrationen korrelieren mit den Pubertätsstadien.
- Eine höhere, präpubertäre TSH- oder Schilddrüsenhormonkonzentration in der Kindheit geht mit einem früheren Pubertätsbeginn einher.
- Kinder und Jugendliche, welche zu Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsproblemen neigen, zeigen höhere fT3-, fT4 und verringerte TSH Werte als verhaltensunauffälligere Kinder.
- Kinder und Jugendliche, welche zu emotionalen Problemen neigen, zeigen abweichende fT3, fT4 und TSH- Werte von verhaltensunauffälligeren Kinder.

(Studiendesign, Fallzahlbegründung, Datenaufbereitung, Analyseplan incl. Angaben zu statistischen Methoden)

- Prospektiv angelegte Kohortenstudie

 Forschungsprojekt im Querschnittsdesign, restrospektiv
- U. a. mittels deskriptiver Statistik und Regressionsanalysen werden die Fragestellungen/Hypothesen in Absprache mit den zuständigen Biometrikern untersucht
- Verantwortlicher Biometriker:

Name: Mandy Vogel Institution: LIFE Child

7. Geplantes Arbeitsprogramm

- Arbeitsablauf der wichtigsten Schritte mit Zeitdauer
- Zeitplan und wichtige Meilensteine (z. B.: Datensatz, Auswertung, Publikationsentwurf)
- zu erreichende Ergebnisse (z. B.: Publikation, Patentschrift, Drittmittelantrag)

8. Geplante Publikation	∍n
-------------------------	----

Angestrebtes Journal:			
Patente sind angestrebt?	JA	⊠NEIN	□noch unklar

9. Beteiligte Partner / Autoren

(Die Reihenfolge der Autoren in der Publikation muss hier noch nicht festgelegt werden, jedoch sollten **alle** Partner vor Einreichung der PV über das Vorhaben informiert sein und dem zugestimmt haben. Die Zustimmung ist auch per Mail an die LIFE-GS möglich.)

	Name	Institution	Unterschrift
1	Surup, Hans Christian	Doktorand LIFE	
verantwortlicher Antragsteller		Child	
2	Prof. Dr. Kiess, Wieland	Kinder und	
		Poliklinik für	
		Kinder- und	
		Jugendmedizin	
3	Prof. Dr. Kratzsch,	Institut für	
	Jürgen	Laboratoriumsme	
		dizin, Klinische	
		Chemie und	
		Molekulare	
		Diagnostik	
4	Peschel, Thomas	LIFE IT	
	Vogel, Mandy	LIFE IT	
	Weitere LIFE Child/IT		
	-		
	Mitarbeiter nach		
	Beteiligung		

Ggfs. weitere Zeilen einfügen

10. Geplante Drittmittelanträge

Ist auf der Basis dieses Projektes ein Drittmittelantrag vorgesehen/geplant?

Wenn JA, wann?

Bei wem?

B. Beschreibung der Daten

(Wenn die Fragen 1 und/oder 2 mit "ja" beantwortet werden, bitte immer eine ausgefüllte DQP-Liste als **Anhang** beifügen.)

Nein

1. Werden Daten beantragt? ⊠Ja

(Wenn "ja" bitte Zustimmung der jeweiligen Assessmentverantwortlichen einholen.)

2. Werden Labordaten beantragt? ⊠Ja Nein

(Wenn "ja" bitte Zustimmung der Laborverantwortlichen einholen.)

3. Empfänger ⊠wie Antragsteller

Name, Vorname: Surup, Hans Christian

Organisation, Institut: Universität Leipzig, Medizinische Fakultät

Anschrift: Hohe Strasse 26b, 04107 Leipzig

Mail: hsurup@outlook.de

4. Beantragte Dauer der Datennutzung (voraussichtliche Projektlaufzeit)

VON 09.2016 BIS 12.2017

5. Daten aus der Kohorte (siehe Studienverzeichnis)

ADULT-Pilot

ADULT-Hauptstudie

ADULT MRT-Pilot

ADULT MRT-Hauptstudie

ADULT EEG-Pilot

ADULT EEG-Hauptstudie

HEART

⊠CHILD-Health

⊠CHILD-Pregnancy/Birth

⊠CHILD-Obesity

CHILD-Depression

Pankreatitis

Kopf-Hals-Tumore

Feasibility-Studie, welche?

andere, welche?

mit anderen Partnern, welche? (z. B. IFB)

6. Beschreibung der Stichprobe - Identifikation der Fälle

- Ein- und Ausschlusskriterien (bitte spezifizieren):

Einschlusskriterien:

Kinder und Jugendliche der Kohorten A1 und B1 zwischen 0 und 18 Jahren

Daten, die bis zum Stichtag (Bereitstellungsdatum) erhoben wurden

Ausschlusskriterien:

Daten, die nach dem Stichtag erhoben wurden

Alter von über 18 Jahren

Schwangerschaft

Kranke Kinder (Medikamentenanamnese, persönliche Anamnese)

- Altersbereich der Probanden (bitte spezifizieren):

0 bis 18 Jahre

- T-Zeitpunkte (bitte spezifizieren):

Basisuntersuchung

- Weitere Filterbedingungen:
- Fallzahl:

Maximal verfügbare

7. Festlegung der Merkmale (Auswahl der Items/Assessments aus der DQP-Liste)

Hinweis: Es ist aufgrund der Fragestellung der PV unbedingt eine spezifische Begründung für die Notwendigkeit der Anforderung der Merkmale zu geben, getrennt für primäre Zielgrößen, Kofaktoren, für die adjustiert werden muss und weitere Kofaktoren.

8. Herausgabe der Daten mit LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC)

Hinweis: Die Herausgabe der Daten erfolgt standardmäßig mit projektbezogenem sekundärem Pseudonym.

Es wird ausnahmsweise die Freigabe der Daten mit primärem LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC) beantragt.

Hinweis: Die Freigabe der Daten mit LIFE-Probanden-Pseudonym (SIC) ist ausführlich zu begründen. Der Freigabe wird nur zugestimmt, wenn der verantwortliche Antragsteller Daten erhoben hat, deren Überführung in die LIFE-Forschungsdatenbank aus logistischen oder wissenschaftlichen Gründen nicht oder nur mit unvertretbar hohem Aufwand möglich ist. Der verantwortliche Antragsteller versichert, die Daten ausschließlich für die beantragte Projektvereinbarung zu nutzen und nicht an Dritte weiterzugeben.

Unterschrift des verantwortlichen Antragstellers:

9. Rückgabe der Daten und der entstandenen Derivate an die Forschungsdatenbank

Liste der voraussichtlich entstehenden Derivate ist beigefügt.

Die Rückgabe der Daten und die Bereitstellung der entstandenen Derivate erfolgt durch den verantwortlichen Antragsteller voraussichtlich bis:

C. Beschreibung zusätzlicher Laboranalytik

1. Werden Messungen an Proben zusätzlich beantragt? JA ⊠NEIN

Begründung:

(Wenn "ja" ist die **gemeinsame** Einreichung der PV mit den Laborverantwortlichen und die Bestätigung der Finanzierung unter Angabe der Finanzierungsquelle für die Aktivierung der PV bindend.)

3. Empfänger der Proben wie Antragsteller

Name, Vorname:

Organisation, Institut:

Anschrift:

E-Mail:

4. Beschreibung angeforderten Probenmaterials

- Ein- und Ausschlusskriterien (genau zu spezifizieren für Datenbankabfrage):
- T-Zeitpunkte (bitte spezifizieren):
- Weitere Filterbedingungen:

Kohorte	Fallzahl	Parameter	Probenmaterial		
Ronone	FallZalli	raiaiiielei	Art	Menge	pro Proband

(Die Verfügbarkeit des vorgesehenen Probenmaterials ist vor Einreichung des Proposals zu prüfen.)

7. Laboranalytik

<u>Labormethode</u>				Verantwortlicher Laborpartner
Klinische Chemie			mit	
Massenspektrome	trie			mit
Cytometrie				mit
Transskriptom	ARRAY	PCR	Seq	mit
Genotypisierung	ARRAY	PCR	Seq	mit
Epigenetik				mit
Andere:				mit

Bei externen Laborpartnern muss ein Material Transfer Agreement "out" ausgefüllt und an die LIFE-Geschäftsstelle gesendet werden. Bitte beachten Sie, dass aus rechtlichen und ethischen Gründen eine Analyse von LIFE-Proben bei Industriepartnern vor Einreichung der PV unbedingter Rücksprachen mit der Geschäftsstelle bedarf.

D. Unterschriften

verantwortlicher Antragsteller und weiterer Ansprechpartner.
Kohortenleiter:
Laborverantwortlicher:
LIFE-GS:
LIFE-Vorstand:

E. Anlagen

☑ Projektbezogene Publikationsliste☑ DQP-Liste